

Tittel: Kostnadseffektivitet av HAART i forhold til forebyggende HIV/AIDS-tiltak i Afrika sør for Sahara.

Type oppgave: Litteraturstudium

Nøkkelord: WHO, UNAIDS, HIV, AIDS, HAART, forebyggende tiltak, kostnadseffektivitet, Afrika Sør for Sahara.

Forfatter: Helge Evensen, helge.evensen@studmed.uio.no

Universitetet i Oslo. Det medisinske fakultet

Innholdsfortegnelse

s. 1	: Forside
s. 2	: Innholdsfortegnelse, forkortelser
s. 3 - 4	: Abstract/sammendrag
s. 4 - 7	: Innledning
s. 7 - 10	: Metoder
s. 10 - 11	: Resultater
s. 11 - 21	: Diskusjon
s. 22 - 25	: Litteraturhenvisninger

Viktige forkortelser, engelsk

AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome
ART	: Antiretroviral therapy
DALY	: Disability adjusted life years
HAART	: Highly active antiretroviral therapy
HIV	: Human immunodeficiency virus
MTCHT	: Mother to child HIV-transmission
RCT	: Randomized controlled trial
SSA	: Sub-Saharan Africa
STD	: Sexually transmitted disease
VCT	: Voluntary counselling and testing
UNAIDS	: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO	: World Health Organization

Abstract

Background

In 2003 The World's Health Organization (WHO) and The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) joined in the initiative to make antiretroviral therapy available to three million people by the end of 2005, known as the "3 by 5". WHO and UNAIDS have by this made the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) top priority in the fight against HIV/AIDS. The recent price reductions have made these regimens more affordable, and put them economically within reach of more people in the developing countries.

The current and future fight against HIV/AIDS will despite the price reductions on HAART have large economic costs, and attention has been drawn to identifying what kind of interventions are effective in maximising health and life. Since resources are limited, the cost-effectiveness of different HIV/AIDS-interventions may be both relevant and of great value in this respect, as well as urgently needed.

Especially countries in sub-Saharan Africa (SSA) are suffering from HIV/AIDS, where the epidemic threatens to break down social and economic structures. In this paper, literature using cost-effectiveness analysis of HIV/AIDS-interventions in SSA was identified to explore what type of intervention is the most cost-effective in this region, and look at to what extent it is possible to draw such conclusions. Systematic reviews were especially sought for in order to make a more general comparison between preventive interventions and HAART, and to critically assess the existing evidence-base of both. Considerations regarding general ethics and limitations of a cost-effectiveness analysis are included.

Methods

A systematic search strategy of specific inclusion criteria was made to identify articles from the different databases, securing a body of relevant and central articles. More than 1500 articles number were assessed, 13 articles met the inclusion criteria and constituted the discussion of this paper. Background-literature was found both among these articles and as a result of an additional systematic search in the same databases.

Findings

There is a very limited evidence-base on the cost-effectiveness on HIV/AIDS-interventions in SSA, despite the duration of the epidemic and the range of interventions. Existing data on the cost-effectiveness of preventive activities are fragmented, and make it difficult to scientifically justify the priority of prevention before HAART in SSA. There are also large ethical problems in using theoretical cost-effectiveness analyses in this general decision-making, and in addition there are certain methodological limitations to this type of economic analysis.

Innledning

Bakgrunn: WHO, UNAIDS og ”3 by 5” – initiativet

I vestlige land er antallet HIV-smittede relativt sett lavt, og de aller fleste som utvikler sykdom har tilgang på behandling. Siden HIV-viruset er et såkalt retrovirus, utgjør de medikamentene som direkte retter seg mot virusets livssyklus antiretroviral behandling (ART). Dagens standard regimer er kalt høyaktiv antiretroviral terapi (HAART), og gjennombruddet med HAART i AIDS-behandlingen kom i 1996. Hovedpoenget med HAART er at man her bruker flere, vanligvis tre eller fire, forskjellige antiretrovirale medikamenter i behandlingen, hvor også medikamentene er av ulik type med forskjellige virkemåter. Dette er fortsatt den mest effektive behandlingsformen vi har mot HIV/AIDS fordi man med HAART kan hindre utvikling av resistens og dermed oppnå en langvarig behandlingseffekt. Fra medisinerne side finnes det uenighet om hvilke medikamenter som utgjør de beste regimene, og det diskuteres diverse sider ved behandlingsopplegget, som for eksempel tidspunktet for oppstart av HAART hos en pasient. Ikke alle oppnår tilfredsstillende respons på HAART heller, en del opplever til dels alvorlige medikamentelle bivirkninger, og i alle fall er man som pasient nødt til å følge opp behandlingen meget samvittighetsfullt livet ut. Likevel vil de fleste HIV/AIDS-pasienter som har tilgang på denne behandlingen kunne leve relativt normalt og følges opp poliklinisk (1,2).

Spesielt i Afrika sør for Sahara (SSA) er situasjonen annerledes, og regionen har fått mye oppmerksomhet i denne sammenhengen. Disse landene står i en særstilling i HIV/AIDS-sammenheng, og man frykter her økonomisk kollaps blant annet som en følge av AIDS-rammede i vitale samfunnssektorer som jordbruk og helse. Antall HIV-smittede globalt anslås å være 38 millioner, og av disse lever rundt 25 millioner i SSA, 57 % av de smittede her er kvinner. I flere av landene har gjennomsnittlig forventet levetid gått ned med mellom 10 og 15 år i løpet av årene med HIV/AIDS. Alle landene i SSA har en prevalensrate på over 17 %, mens tilgang på preventive tiltak så vel som medikamentell behandling er svært begrenset (3, 4).

Verdens helseorganisasjon (WHO) og FNs AIDS-organ (UNAIDS) er to av de viktigste internasjonale organisasjonene i den globale kampen mot HIV og AIDS. De har erklært situasjonen en humanitær katastrofe, med mål om å gi flest mulig rammede medikamentell behandling ut fra humanitære grunnprinsipper. De ga også i september 2003 navn til den store handlingsplanen ”3 by 5”, hvor man har satt mål av seg å kunne behandle minst tre millioner mennesker i utviklingsland med HAART i løpet av år 2005. I denne planen har SSA en sentral plass. WHO har i denne sammenheng også utviklet retningslinjer for gjennomføringen av antiretroviral behandling i fattige land, når det gjelder oppstart av behandling, valg av regimer til forskjellige pasientgrupper og tiltak i forhold til adheranse og resistens-utvikling. Andre aktører som Leger uten grenser, Det Globale Fondet for AIDS, Tuberkulose og Malaria, Verdensbanken og diverse andre private fond og initiativ har bidratt til stor oppmerksomhet omkring dette. Det som først og fremst har vært i fokus er hvordan øke tilgangen på HAART, selv om man også understreker betydningen av fortsatt å satse på forebyggende tiltak og styrke helsesystemene i mottakerlandene parallelt med introduksjonen av HAART. Dette arbeidet har gitt store resultater. I år 2000 var prisen på et anbefalt kombinasjons-regime mellom 10 000 og 12 000 US\$ per år for en pasient, mens tilsvarende behandling noen år senere i enkelte land var tilgjengelig for 300 US\$. Med den behandlingsplanen som er lagt til grunn er det beregnet at man totalt globalt vil trenge 12 milliarder dollar årlig innen utgangen 2005, og 20 milliarder US dollar innen 2007. SSA anslås å legge beslag på 43 % av disse midlene (3, 4, 5)

Mange har stilt seg kritiske og spørrende til ”3 by 5”-initiativet. Faren for utvikling av viral resistens mot medikamentene på grunn av manglende adheranse har blitt hevdet å være særlig

stor i områder som SSA. Eksempler på forhold i disse landene som kan medføre manglende adheranse og utilfredsstillende gjennomføring av medikamentell behandling, er dårlig økonomi, upålitelig leveranse og lite utbygget infrastruktur, bivirkninger og få alternative medikamentregimer er eksempler (6, 7). Man har fryktet at tidsbegrensningen av prosjektet kan føre til problemer med å styrke andre nødvendige deler av helsevesenet. Man har også kritisert fokuseringen på HAART, og ment at dette vil gå på bekostning av blant annet forebyggende tiltak, og i tillegg vil medføre at kun en utvalgt del av befolkningene i SSA-landene vil nås i intervensjonene (8). Dessuten har det blitt hevdet at mangelen på helsepersonell i mottakerlandene er en enda større utfordring enn mangelen på medisinske og økonomiske ressurser i hjelpen som gis, og at det er vanskelig å se for seg hvordan man skal få tak i de menneskelige ressursene til å gjennomføre HAART på så kort tid (9). På den annen side kan det understrekes at vestlige land har et stort moralsk ansvar i den globale HIV/AIDS-sammenhengen, og som konsekvens av det er man forpliktet til å øke tilgangen på den beste tilgjengelige behandlingen (3,4,10).

Oppgavebeskrivelse

Man kan skjematisk dele inn arbeidet mot HIV og AIDS i forebyggende tiltak og medikamentell behandling. Når det gjelder så store beløp som trengs i den globale kampen mot HIV og AIDS, blir det svært relevant å undersøke kostnader og effektivitet av de forskjellige intervensjonene. Spesielt siden det også er snakk om meget begrensede midler i forhold til behov blir det relevant. Kostnadseffektivitet-analyser skal gi oversiktlig og standardisert informasjon om relative kostnader til forskjellige intervensjoner, og dermed hjelpe beslutningstakere å prioritere utfra begrensede midler (11). Relative kostnader angir en økonomisk pris på en standardisert helsegevinst, ofte brukt i denne sammenhengen er ”cost per DALY (disability adjusted life years)” og ”cost per averted HIV-infection”. Den første angir altså kostnader i forhold til leveår med økt kvalitet som et resultat av for eksempel en HIV/AIDS-intervensjon, og kan brukes som et mål både for HAART og for forebyggende tiltak. Den andre tar for seg kostnadseffektiviteten av forebyggende HIV/AIDS-tiltak, og måler kostnad per unngåtte HIV-infeksjon som disse intervensjonene genererer. Oppgaven vil ta for seg denne typen litteratur, fortrinnsvis i forhold til SSA. Det tas utgangspunkt i oversiktsartikler/reviews omkring temaene. I en del av landene i regionen er

situasjonen spesielt alvorlig når det gjelder HIV/AIDS både i forhold til en gjennomgående høy prevalens og en alvorlig mangel på økonomiske ressurser blant annet i helsevesenet til å møte denne situasjonen. Initiativet ”3 by 5” har rettet søkelyset spesielt mot SSA og behovet for å utvide tilgangen på HAART her. Disse forholdene gjør det særlig viktig å undersøke litteratur fra regionen.

Hovedmålet i oppgaven er å vurdere kostnadseffektivitet av medikamentell behandling i forhold til forebyggende tiltak i SSA utfra tilgjengelig litteratur, og det ønskes en sammenligning av HAART og forebyggende tiltak på en generell basis. Videre gjøres en vurdering av i hvilken grad det foreligger kunnskapsbasert/evidensbasert litteratur på dette området. I den sammenheng vil jeg også kort diskutere den utstrakte bruken av begrepet SSA, og se på hvorvidt det er brukbart å samle alle landene i denne regionen slik i en HIV/AIDS-sammenheng. I oppgaven er medikamentell behandling å forstå som HAART hvis ikke nærmere angitt. Et viktig eksempel på en annen medikamentell HIV/AIDS-intervensjon er bruk av antiretrovirale midler for å hindre mor-barn smitte av HIV (MTCT). Dette er et eksempel på forebyggende tiltak.

Metoder

Artiklene som oppgaven baserer seg på er resultat av litteratursøk i flere databaser.

Hovedvekten har jeg lagt på litteraturen jeg fant i medline. Jeg ønsket i størst mulig grad å finne evidensbaserte oversiktsartikler omkring den relative kostnadseffektiviteten av HAART i forhold til forebyggende tiltak i SSA, og utviklet i den sammenheng en del søke- og inklusjonskriterier for artiklene til oppgaven, jamfør liste nedenfor. De artiklene jeg fant i søkene mine ble underlagt disse kriteriene for å avgjøre hvilke som skulle brukes i oppgaven. Kriteriene ble utviklet for søk i medline, men har også blitt brukt i utvelgelsen av litteratur fra andre databaser, som databasen for Tidsskriftet for den norske lægeforening og Cochrane library. I tillegg til artikler som i høyest mulig grad oppfyller søkekriteriene, har jeg brukt en del artikler som bakgrunns litteratur.

Medline

I medline ble det gjort følgende søk (søk 1): "hiv AND africa AND cost* AND effect*".

"Limits": reviews, english, tidsrom 01.01.96 til 27.01.05. Treff: 32.

Tidsgrensen bakover ble satt fordi 1996 var året der HAART som behandlingsregime ble innført, og jeg ønsket at artiklene potensielt kunne sammenligne kostnadseffektiviteten av HAART og forebyggende tiltak.

Søkekriterier for artikler i litteratur-søk i medline:

1. evidensbaserte oversiktsartikler (reviews)
2. vurdere kostnadseffektivitet av HAART og/eller av forebyggende HIV/AIDS-tiltak i SSA.
3. omtale av mer enn ett tiltak hvis kun vurdering av forebyggende tiltak
4. materiale fra mer enn ett land i SSA
5. kostnadseffektivitet-vurderingen må utgjøre en hoveddel av artikkelen
6. utvalget i artikkelen i stor grad er overførbart til den generelle befolkningen i SSA
7. et hovedfokus på SSA

Kommentarer til kriteriene: Artiklene som skulle utgjøre grunnlaget for diskusjonsdelen av oppgaven, måtte minst oppfylle de fire første kriteriene. De tre siste kriteriene ble brukt til å skille disse artiklene inn i to grupper, de som helt og de som delvis oppfylte søkekriteriene. Det vil si at en artikkel som delvis oppfylte kriteriene, tilfredsstilte de fire første kriteriene, men ikke alle de tre siste. Dette er angitt i resultatdelen som litteraturhenvisninger.

Et forebyggende HIV/AIDS tiltak er for eksempel kortvarig bruk av ART for å unngå perinatal mor-barn smitte av HIV (MTCHT). Forebyggelsen av mor-barn smitte omfatter en rekke tiltak, og artikler med gjennomgang av flere enn ett av disse vil således bli inkludert i oppgaven, hvis de andre kriteriene er oppfylt. Det finnes mye litteratur på prevensjon av MTCHT i SSA hvor kun ett tiltak vurderes, som ikke er med i denne oppgaven, selv om noen slike artikler med ART er tatt med som utfyllende bakgrunnsliteratur. Dette gjøres både utfra ønsket om en sammenligning av oversiktsliteratur, og for å gjøre litteraturmengden mer håndterlig og metodikken mer synlig og etterrettelig. En stor mengde artikler med vurdering av ett forebyggende tiltak er naturligvis gjengitt i oversiktsartiklene som blir brukt.

Selv om SSA er et mye brukt begrep i HIV/AIDS sammenheng, er det store regionale og nasjonale forskjeller når det gjelder prevalens av HIV/AIDS, økonomiske forhold og så

videre. I den sammenheng syntes det nyttig å basere seg på artikler med data fra mer enn ett sted i SSA, for bedre å kunne trekke konklusjoner fra hele området.

Kravet om overførbarhet var først og fremst for å unngå artikler som kun tar utgangspunkt i en mindre sosial minoritet, som for eksempel sprøytenarkomane, prostituerte, homofile menn, innsatte i fengsel.

For å finne mest mulig relevant litteratur i tilslutning til dette søket (søk 1), ble ”related articles” i pubmed/medline gjennomgått for de artiklene av de 32 som oppfylte alle kriteriene, med samme kriterier som for søk 1. Litteraturlistene til alle artiklene som forelå etter dette ble også gjennomgått på samme måte. Artikler som ikke sikkert kunne ekskluderes utfra tittel, ble søkt opp og vurdert i abstract eller full tekst. Totalt ble mer enn 1500 artikler i pubmed/medline-databasen gjennomgått i forbindelse med dette søket.

Fra søk 1, ”related articles” og litteraturlister stod jeg igjen med en del artikler som oppfylte alle kriterier, og noen som oppfylte dem delvis, i tilstrekkelig grad til å kunne brukes som basis for diskusjonsdelen av oppgaven. Til de siste tilkom det også en artikkel fra søk i Tidsskriftet for den norske lægeforening.

For to av de mest sentrale artiklene (12, 13) ble det i tillegg søkt i tidsskriftet Lancet, og brukt artikler som inngikk i korrespondansen og som siterte disse ellers.

I tillegg til artikler som har tilkommet fra WHO, UNAIDS og Tidsskriftet for den norske legeforening, har jeg søkt pubmed/medline etter utfyllende bakgrunns litteratur omkring gjennomføringen av HAART i SSA. Følgende søk i medline ble gjort (søk 2): hiv AND africa AND (antiviral OR art OR haart) AND (therapy OR treatment). ”Limits” var som ved søk 1, ”related articles” ble gjennomgått for inkluderte artikler.

Cochrane library

I Cochrane library databasen søkte jeg opp artikler fra emne kategorien ”hiv/aids”. Her ble et totalt antall på 46 systematiske oversikter og forsøksprotokoller vurdert i forhold til oppgaven. Jeg gikk gjennom disse og vurderte dem i forhold til de nevnte kriteriene, for eventuelt å kunne inkludere dem i oppgaven.

Tidsskriftet for den norske lægeforening

Basen for Tidsskriftet for den norske legeforening ble brukt, artiklene som finnes under nøkkelordene ”hiv” og ”aids”, totalt 27 artikler, ble lest og vurdert, en ble funnet delvis å oppfylle søkekriteriene og brukt i sammenligningen av HAART og forebyggende tiltak, mens to andre ble brukt som bakgrunns litteratur. I denne basen finnes kun artikler fra 01/2000 og fremover.

UNAIDS, WHO

UNAIDS hjemmeside ble brukt til å finne litteratur, ”2004 report on the global AIDS epidemic”. WHO’s “World health report 2004” og ”Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings” 2002 ble brukt som bakgrunns litteratur.

Kunnskapsbasert litteratur

Når det gjelder evidensbegrepet og litteratur-innhenting, forutsatte jeg at artikler som jeg fant i de forskjellige basene oppfylte dette dersom de baserte seg på etterrettelig og vitenskapelig informasjon. Denne vurderingen blir en skjønns sak, selv om man legger til grunn visse kjennetegn både ved metoder og i referanser til artiklene, samt søker artikler som i størst grad har materiale fra kliniske forsøk. Det var like fullt viktig å danne en forsøksvis oversikt over mengden kunnskapsbasert litteratur.

Søket i Cochrane var således ment å undersøke hvilken mengde anvendelig litteratur til denne oppgaven som fantes i en database med strenge kriterier til evidensbasert kunnskap.

Resultater av datasøk

Etter datasøkene og behandlingen av data som beskrevet under Metoder, stod jeg igjen med seks artikler som oppfylte alle søkekriteriene (12-14, 30-31, 33), og videre syv artikler som

delvis oppfylte kriteriene (15, 21-23, 25, 34-35). Med unntak av en artikkel i Tidsskriftet for den norske lægeforening, var alle de tretten artiklene resultat av søk i medline. Disse artiklene dannet basis for diskusjonsdelen av oppgaven, mens andre artikler ble brukt som bakgrunnsliteratur (1 – 11, 16-20, 24, 26-29, 32, 36-37), og benyttet hvor det var mulig og relevant i oppgaven, mest i innledning- og diskusjonsdelen.

Søket i Cochrane library ga således ingen artikler som kunne sies helt eller delvis å oppfylle søkekriteriene. Totalt ble 46 systematiske oversiktsartikler og forsøksprotokoller her vurdert i forhold til oppgaven. To artikler fra denne basen ble likevel brukt i oppgaven som bakgrunnsliteratur (24, 32). I tillegg kunne annen litteratur på liknende måte ha vært aktuell å bruke, men dette forelå kun som forsøksprotokoller (38-41). Ikke noe av litteraturen som ble funnet i denne basen kunne sies å være spesifikt for SSA. Heller ikke ble det foretatt noen kostnadseffektivitet-analyser av materialet.

Fire artikler i medline ble forsøkt søkt opp i full tekst, men var ikke tilgjengelig (42 - 45). Ingen av disse oppfylte sikkert søkekriteriene.

Diskusjon

HAART versus forebyggende tiltak i SSA, kostnad - effektivitet

I diskusjonen er det naturlig å starte med to artikler utgitt i Lancet i 2002 (12,13). Disse forsøker begge å sammenligne HAART med forebyggende tiltak i SSA utfra et kostnad-effektivt synspunkt. Creese et al. (12) standardiserer tilgjengelig data omkring kostnad og effektivitet av 24 studier i Afrika, hvor rundt halvparten utelukkende var foretatt i land i SSA. Forskjellige typer forebyggende HIV/AIDS-tiltak blir vurdert, for eksempel kondom-distribusjon, MTCHT-tiltak, diagnostisering og behandling av seksuelt overførbare sykdommer (STD), tiltak overfor sex-arbeidere og frivillig testing og samtale med helsepersonell (VCT). De forebyggende tiltakene blir sammenlignet med HAART i kostnad-effektivitet. Det ble funnet stor variasjon i kostnadseffektivitet blant de forebyggende tiltakene, men sentrale forebyggende tiltak ble vist å være langt mer kostnadseffektive enn HAART. Man nevner en rekke feilkilder og usikkerhetsmomenter omkring resultatene, som

for eksempel manglende mulighet for standardisering av kostnader og effekt, vanskeligheter med å sammenlikne undersøkelser i forskjellige land og den generelle mangelen på evidensbasert kunnskap for kostnadseffektivitet av HIV/AIDS-intervensjoner i Afrika og SSA.

Marseille et al. (13) kommer til samme konklusjon når det gjelder å prioritere forebyggende tiltak fremfor HAART i SSA, men går enda lengre og tydeligere frem i denne diskusjonen. Utgangspunktet for de økonomiske beregningene her er en relativ lav pris på HAART på US\$350 per år per person. I tillegg konstrueres det gunstige forhold i utregningen av kostnadseffektiviteten av HAART i SSA, så som ingen utgifter i forbindelse med distribusjon eller monitorering, ingen utvikling av bivirkninger eller resistens og man går ut fra at uten HAART vil en HIV-smittet øyeblikkelig dø. Dette resultatet for HAART, som dermed er den nevnte medikamentprisen dividert på helsegevinsten, blir så sammenliknet med et gjennomsnitt av sentrale forebyggende tiltak foretatt i SSA, og man finner at de forebyggende tiltakene som inngår i beregningene, i gjennomsnitt er minimum 28 ganger så kostnadseffektivt som HAART i SSA. Fra beregningene her ser man videre at selv om prisen på HAART skulle halveres mens kostnadene på forebyggende tiltak er konstante, vil det tilsvarende forholdet være 14 til 1, og fortsatt i favør av forebygging fremfor HAART. Artikkelen presenterer dog ikke en tilsvarende utregning av kostnadseffektiviteten av forebyggende tiltak, men støtter seg på resultatene av to tidligere utgitte artikler, hvor den ene ble funnet i medline, fra 2001 av Jha et al. (14). Her presenteres resultater fra diverse studier av forskjellige forebyggende tiltak blant annet i SSA. Utfra et estimat over effektiviteten til hver enkelt av intervensjonene og anslåtte kostnadsdata, beregnes kostnadseffektiviteten disse. Hvordan man har kommet frem til effektivitets-estimatene i hver enkelt studie beskrives ikke i denne artikkelen, men det oppgis usikkerhet omkring resultatene i noen av tilfellene, for eksempel når det gjelder behandling av STD og VCT. Dette gjelder både tolking av de resultatene som forelå direkte etter studier, og hvordan de utviklet seg over tid. Mange av de gjengitte studiene ble avsluttet for over ti år siden, i en tid hvor man også hadde enda mindre kunnskap omkring forebyggende tiltak i SSA, og hvor HAART ikke var et alternativ i HIV/AIDS-kampen. Dette gjør at de oppgitte effektivitets-estimatene totalt sett blir nokså usikre hvis man ønsker å bruke dem til generelt anbefale prioriteringen av forebygging foran HAART. Like fullt hevder artikkelforfatterne at det samlede materialet viser flere konkrete eksempler på kostnadseffektive forebyggende tiltak i SSA, spesielt tiltak overfor høyrisikogrupper som kvinnelige sex-arbeidere. Det påstås også til slutt at man i dagens retningslinjer i store HIV/AIDS-programmer for Afrika, for eksempel i regi av Verdensbanken, i for stor grad går inn for opptrapping av HAART på bekostning av en større satsing på forebygging (14).

I alle disse tre artiklene hevder man at når det finnes begrensede midler i kampen mot HIV/AIDS i SSA, bør preventive tiltak prioriteres foran HAART. Som det ble sagt innledningsvis i oppgaven er dekningen av forebyggende tiltak i SSA generelt per i dag langt fra å møte behovet. Forutsatt at disse tiltakene er effektive ligger det altså en stor helsegevinst her. Marseille et al. mener at utviklingen av HIV/AIDS-epidemien i SSA ikke kan tilskrives ineffektiv forebygging, men at forebyggende tiltak allerede i dag har for lite ressurser og at dekningen av dem i SSA er for dårlig. Man går her så langt som til å hevde at ved å prioritere forebyggende tiltak framfor HAART kan det reddes millioner av liv i SSA som et resultat av bedre utnyttelse av midlene på denne måten. I tillegg mener man at det før HAART også bør satses på andre intervensjoner som palliativ behandling for HIV-smittede med utviklet sykdom, og behandling av opportunistiske infeksjoner for samme gruppe, også dette utfra et kostnadseffektivt standpunkt. Spesielt Creese et al. og Marseille et al. påpeker den generelle mangelen på evidensbasert kunnskap på området forebyggende tiltak versus HAART i SSA, og behovet for å øke denne kunnskapsmengden for igjen å øke effektiviteten av tiltak, og gjøre prioriteringen av disse mer vitenskapelig fundert.

Påstandene til både Marseille et al. og Creese et al. har skapt en del kontrovers, kanskje først og fremst fordi HAART her tilsynelatende fullstendig blir forbigått som alternativ i HIV/AIDS-intervensjonene i SSA. Selv i litteratur som tar utgangspunkt i funnene i artiklene og siterer dem, er man opptatt av de åpenbare etiske dilemmaene av å nekte medikamentell behandling når dette er økonomisk mulig, om ikke det mest kostnadseffektive (15). Dessuten menes det at vidstrakt bruk av HAART i Afrika vil være essensielt for å minske transmisjonen av viruset, og hindre AIDS-dødsfall. Erfaringene og modellene i denne litteraturen gjør at HAART kommer langt mer gunstig ut, slik sett blir også HAART sin rolle som en viktig type forebyggende tiltak understreket (16).

I korrespondansen til de to artiklene har en del av kritikken og reaksjonene gått på at man i beregningene i større grad må ta med den store negative virkningen det har for et samfunn at en stor andel av befolkningen er HIV-smittede, og at mange av disse er i sin mest produktive alder, med viktige roller som for eksempel arbeidstakere og foreldre. Å tilby HAART i disse samfunnene vil derfor være av spesielt stor betydning, og vil kunne hindre økonomisk havari i land i SSA ved å ha positive virkninger øyeblikkelig, i motsetning til de fremtidige effektene av forebyggende tiltak. Man mener her også at den kostnadseffektivitet-analyse som er lagt til grunn ikke fanger opp økonomiske og sosiale eksternaliteter ved HAART i et område som

SSA. Dette dreier seg om de ringvirkninger som en slik behandling vil ha på samfunn som følge av å tilby effektiv behandling til den store andelen smittede og syke. Blant annet i forhold til å bryte smitterekker ved å senke eller eliminere virusmengden i blod hos smittede, kan HAART som nevnt ses på som viktig i en forebyggende sammenheng, med de helsemessige og økonomiske gevinster det har å redusere antall HIV/AIDS-pasienter. Videre mener man at effektene av HAART på sosiale strukturer er svært viktig utfra at smittede får behandling og drastisk bedrer leveutsiktene. Slik unngår man oppløsning av mange familier, foreldreløse barn og sikrer mer makroskopisk utviklingen av samfunn. Dette er alle eksternaliteter av HAART som teoretiske kostnadseffektivitet-analyser vanskelig eller umulig kan inkludere i sine beregninger. I tillegg ligger det utenfor slike analyser å kunne si noe om synergieffekter av forebyggende tiltak og HAART, som hevdes å være betydelige. Til slutt i korrespondansen blir det også gjort et poeng av at det både moralsk og praktisk nærmest vil være umulig å fullstendig nekte tilgang på HAART i områder som SSA. Det er naturligvis allerede kunnskap om at denne behandlingen finnes tilgjengelig, dette faktum kan og skal på ingen måte holdes skjult. Det vil være meget vanskelig å motivere mennesker i denne regionen for forebyggende tiltak alene på denne bakgrunnen (17-20).

Videre i denne diskusjonen kan man også gå ut fra at resistensproblemene i SSA vil være små siden langt de fleste som er aktuelle for HAART er behandlingsnaive, noe som gir en stor mulighet for høy effektivitet og generell behandlingssuksess i dette området, i hvert fall i en initial periode (10).

Igjen understrekes likevel usikkerheten i tilgjengelig, ny litteratur når det gjelder kostnadseffektiviteten av intervensjonene i SSA og behovet for mer pålitelige økonomiske analyser både når det gjelder HAART og forebyggende tiltak, muligens andre typer analyser enn de som tradisjonelt har blitt brukt for å beregne kostnadseffektivitet av HIV/AIDS-intervensjoner (21). Et eksempel på et uavklart forhold som kan påvirke slike analyser er hvorvidt HAART vil føre til en lavere HIV-overføringsrate, eller om bedre medikamentell behandling vil føre til holdningsendringer og øke risikoadferd, og dermed HIV-smitte (22). Andre har sett på alternativer i bruken av HAART, for å øke kostnadseffektiviteten, så som regelmessige behandlingsfrie perioder, bruk av HAART kun i akuttfasen av HIV-infeksjon, forlenge tiden før oppstart av HAART (23) og redusere antall medikamenter i behandlingen (24). Konklusjonen har vært at det per i dag ikke finnes noen billigere alternativer til et tradisjonelt behandlingsregime som har tilfredsstillende effekt. I en databasert modell basert

på begrenset, målrettet HAART-behandling, fant man at til tross for prisreduksjoner ville andre intervensjoner være mer kostnadseffektive i SSA (25).

Forebyggende tiltak i SSA, kunnskapsmengde

For å komme videre i diskusjonen kan det være nyttig å problematisere omkring den kunnskapsmengden man har når det gjelder forebyggende tiltak i SSA. Som hevdet av for eksempel Marseille et al., Creese et al. og Jha et al. i begynnelsen av diskusjonen, er denne kunnskapen såpass pålitelig at man kan bruke den til på generell basis å anbefale prioritering av forebyggende tiltak fremfor HAART i SSA.

Forebyggingen av mor-barn HIV-smitte (MTCHT) er et stort og viktig område for HIV/AIDS i SSA. Viktige tiltak innenfor dette feltet er kortvarige antiretrovirale enkeltkurer med antivirale medikamenter som zidovudin og nevirapin i tiden før, under og/eller etter fødsel, alternativ til amming og elektiv keisersnitt. Det finnes relativt mye litteratur innenfor området, stordelen av det jeg fant av MTCHT-artikler med vurdering av kostnadseffektivitet, baserte seg på ett tiltak, nær utelukkende antiretrovirale kurer. Som nevnt tidligere blir primært artikler som beskriver mer enn ett forebyggende tiltak behandlet i oppgaven. Likevel kan det sies at kortvarige antiretrovirale kurer i MTCHT-sammenheng generelt anbefales når det gjelder å senke HIV-transmisjonen og basert på kostnadseffektivitet, dette er relativt godt dokumentert i områder med høy prevalens. Følgelig er også en rekke slike programmer i drift i SSA. Negative sider er observert resistensutvikling hos mor og usikkerhet og manglende dokumentasjon i forhold til mulige fosterskader som følge av antiretroviral behandling. Dessuten er det påvist at HIV-smitte kan overføres med morsmelken ved amming, noe som utgjør et stort problem i mange land i SSA, hvor de fleste mødrene ammer, uavhengig av HIV-status. Den økte muligheten for MTCHT ved amming må likevel sees i forhold til få alternative kilder til mat for nyfødte, og at manglende amming ofte på denne måten vil medføre underernæring og økt sykelighet og dødelighet (5, 26, 27, 28, 32).

I nyere litteratur om MTCHT er det likevel identifisert en rekke forhold som kan påvirke kostnadseffektiviteten i undersøkelser med kun ett tiltak (29). Usikkerheten er vel så stor når det gjelder oversiktsartikler som vurderer flere forebyggende MTCHT-tiltak i ulike land i SSA. Dette gjelder mange viktige forhold som for eksempel priser på medikamenter, kostnader ved etablering av forskjellige tiltak, effektivitet av behandling og transmisjonsrate

av virus. Selv om man identifiserer enkelte tiltak som sannsynlig relativt kostnadseffektive, blir det i disse artiklene sterkt anbefalt å skaffe tilveie mer pålitelig kunnskap omkring MTCHT i SSA. (30, 31). En systematisk oversiktsartikkel over MTCHT-intervensjoner fra Cochrane databasen identifiserer kortvarig bruk av antivirale midler som sannsynlig effektive tiltak, men den vurderer i liten grad kostnadseffektivitet. Den er heller ikke spesifikk for regionen SSA, selv om en stor del av materialet er hentet derfra (32).

Av sentrale forebyggende tiltak i tillegg til MTCHT og de tidligere nevnt i diskusjonen, finner vi screening av blodprodukter, bruk av massemedia, massekampanjer og opplæring/holdningsendring. Forebygging av MTCHT kan som sagt sies å bestå av tiltak som er relativt godt dokumenterte, selv om det er til dels stor usikkerhet omkring graden av kostnadseffektivitet i forskjellige områder i SSA. Men når det gjelder det generelle grunnlaget for å beregne kostnadseffektiviteten av forebyggende tiltak i tilgjengelig litteratur fra SSA, blir dette i stor grad trukket i tvil i oversiktslitteratur som ble funnet til oppgaven, både hva gjelder data på kostnader og effektivitet (33, 34, 35). Dette er artikler som i stor grad baserer seg på samme litteratur som Creese et al., Marseille et al. og Jha et al. I en sentral oversiktsartikkel over kostnadseffektivitet av forebyggende HIV/AIDS-tiltak med stordelen av materialet fra SSA, påpekes det innen dette området en generelt mangelfull kunnskapsbase (33). Det har blitt foretatt få randomiserte forsøk (RCT) som på en vitenskapelig måte kunne ha gitt effektmål av forebyggende intervensjoner. Det blir heller ikke funnet litteratur hvor mer enn ett tiltak blir vurdert, som et forsøk på å undersøke hvordan kostnadseffektiviteten kan påvirkes av multi-komponent intervensjoner. En stor andel av foreliggende data er fra eldre forsøk som for eksempel ble foretatt i mindre skala med utvalgte populasjoner og med kort varighet i forhold til å gjøre troverdige, overførbare analyser. Konkrete forhold som prevalens av HIV har dramatisk betydning for mange tiltak som eksempelvis innbefatter testing og diagnostisering. Av totalt 36 studier fant man her kun 11 som presenterer kostnadseffektivitet resultatene på en standardisert måte i form av endepunktsmål som for eksempel unngåtte HIV-infeksjoner eller DALY. Det er også forskjeller i hvordan man matematisk har kommet frem til disse relative størrelsene i forskjellige studier. Forut for dette oppga mange av studiene ikke tilstrekkelig metodologiske data til at kostnadene kunne beregnes eller etterprøves. En del av studiene, blant annet intervensjoner for unge og bruk av massemedia, er det svært vanskelig å beregne noen effekt av.

En essensiell del av enhver analyse på kostnadseffektivitet er kostnadsberegningene. Til tross for at mange forebyggende tiltak har pågått over lang tid i SSA, hevdes det at den faktiske

kunnskapen om kostnadene til disse er svært begrenset (34). Spesielt når det gjelder å angi de nevnte standard relative størrelsene kostnad per unngåtte HIV-infeksjon eller per DALY, er datamengden liten for SSA. Disse størrelsene blir brukt som basis i litteratur som behandler kostnadseffektivitet av forebyggende HIV/AIDS tiltak, for eksempel både av Creese et al. og Marseille et al. Det blir i oversiktslitteraturen videre pekt på diverse manglende standardisering av målemetoder og endepunkter i forsøkene som er foretatt. Dessuten består SSA av land med såpass stor sosioøkonomisk forskjell at det kan være vanskelig å overføre selv tilfredsstillende materiale fra et land til et annet. Den eksisterende kunnskapen om forebyggende tiltak i SSA er således nokså upålitelig, for liten og kan vanskelig gjøres generelt gjeldende for hele regionen. Det er en stor mangel på undersøkelser som tilfredsstiller krav til kunnskapsbasert medisin, som for eksempel randomiserte kontrollerte undersøkelser blant annet fordi disse er dyre og teknisk vanskelige å gjennomføre (33, 34).

I tillegg til utfordringene i å beregne og standardisere kostnaddataene, er det som allerede delvis beskrevet usikkerhet omkring graden av effektivitet av en rekke preventive tiltak i SSA. Denne kunnskapen hevdes generelt å være enda mer mangelfull enn tilfellet er for kostnadene. Blant annet er dette fordi man i tillegg til en manglende mengde studier fra SSA med liten grad av standardiserte metoder og mål, som ved kostnadsstudier i SSA, er det liten grad av generell kunnskap om hvordan nøyaktig beregne effektivitet av forebyggende tiltak. Manglende sammenlignbar kunnskap kommer for eksempel av at man igjen opererer med forskjellige endepunkter i undersøkelser, varierende observasjonstid, ulikheter i effektmål og en seleksjon av forsøkspersoner som ikke er randomisert, for eksempel i VCT-programmer. Mangelen på såkalte harde endepunkter er begrenset for en del av studiene omkring de forebyggende tiltakene, hvor resultatene for eksempel må måles utfra deltakernes egenrapporter omkring endringer i risikoadferd. I tillegg er effektmål av noen forebyggende tiltak som nevnt spesielt vanskelig utfra tiltakets form, som en TV-sendt kampanje. For å vurdere effektiviteten av forebyggende tiltak, må man, i likhet med HAART-tiltak, også ta med i beregningene de sekundært unngåtte infeksjonene, som et resultat av å bryte smittekjeder (34, 35).

Et konkret og viktig forhold som spesielt kan påvirke effektiviteten av forebyggende tiltak i SSA, som ellers, er stigmaet ved sykdommen. Dette gjør det vanskelig å nå ut til mennesker med preventive programmer og foreta viktige tiltak som HIV-testing og helseopplysning i en VCT-intervensjon. Spesielt i områder med høy prevalens av HIV kan frykt for sykdom og stigma føre til at mange ikke ønsker å la seg teste og bli med i forebyggende programmer, noe som fører til at populasjonen i studier som foretas ikke blir representativ. For på den andre

siden kan man anta at de som frivillig lar seg teste i slike programmer i utgangspunktet har mindre sannsynlighet for å være HIV-smittede enn et tilfeldig utvalg av befolkningen, og for eksempel kan ønske å la seg teste som en bekreftelse på negativ smittestatus. Dette er en viktig feilkilde også i godt vitenskapelig gjennomførte VCT-studier som har påvist stor grad av kostnadseffektivitet av dette tiltaket (35, 36). Kunnskap om egen serostatus som utgangspunkt for preventive tiltak har ikke blitt fokusert på i SSA, men ansees viktig for å øke effektiviteten av disse. Dette gjelder for eksempel en viktig smittevei i SSA, smitte mellom to mennesker i parforhold med ulik serostatus (37).

Det identifiseres en del sentrale forebyggende tiltak i denne litteraturen som har vist seg å være kostnadseffektive under visse forutsetninger, så som intervensjoner blant høyrisikogrupper, behandling av STD, enkelte programmer innen VCT og forebygging av MTCHT. Likevel er hovedpoengene herfra at det er viktige mangler i den pålitelige kunnskapen omkring både kostnader og effektivitet av forebyggende tiltak i SSA. Det kan følgelig hevdes at det er på et tynt grunnlag man eventuelt konkluderer med fullstendig å prioritere forebyggende HIV/AIDS-tiltak fremfor HAART i SSA.

Avslutning og kommentarer til oppgaven

SSA brukes ofte som et begrep i HIV/AIDS-sammenheng, for eksempel av WHO og UNAIDS i ”3 by 5”-initiativet, og i de store handlingsplanene finnes det i stor grad informasjon om en felles strategi for området. Denne regionen består av mange land i ulik sosioøkonomisk situasjon, og med stor variasjon i HIV-prevalens og infrastrukturer, også med viktige interne forskjeller mellom urbane strøk og landsbygd, foruten kulturelle forhold. Landene kan ha behov for svært forskjellige typer intervensjoner, ikke nødvendigvis et program i sentral regi preget av felles løsninger. Med en begrenset mengde kunnskap omkring HIV/AIDS-intervensjoner i land i SSA, og data fra disse undersøkelsene som ofte ikke lar seg generalisere eller sammenligne, har man per i dag lite grunnlag for å utvikle programmer som sikkert vil fungere tilfredsstillende i alle landene i SSA. Et helt annet spørsmål er om man skal vente i større grad med intervensjoner inntil den dokumenterte kunnskapen foreligger, det behandles ikke i denne oppgaven.

I de databasene som har blitt søkt for denne oppgaven har det blitt funnet begrenset med oversiktsartikler (reviews) som sammenligner kostnadseffektivitet av forebyggende tiltak

med HAART i SSA. Den litteraturen som ble funnet kan man også hevde at stort sett ikke er tilstrekkelig evidensbasert. Alle seks artiklene som helt oppfylte søkekriteriene påpeker behovet for en større og mer pålitelig datamengde, dette gjelder også for en stor del av de andre artiklene som ble brukt. Det har blitt foretatt svært få randomiserte forsøk, og i materiale man har savnes det standardisering av sentrale metoder og målinger, noe som gjør sammenligningen av forskjellige studier vanskelig.

Mangelen på litteratur som ble funnet om HAART og kostnadseffektivitet i SSA er enda større enn tilsvarende artikler for forebyggende tiltak. Dette står i kontrast til den ambisiøse planen om å gi 3 millioner mennesker i utviklingsland tilgang til HAART innen år 2005. Den helseplanen baserer seg på en mye større satsing på HAART enn tidligere, blant annet i SSA. Dersom forebyggende tiltak er mer kostnadseffektive enn HAART, er det på sin plass å spørre om dette er riktig satsing. Hvis man forutsetter at man har begrensede midler til rådighet, noe som vel er det eneste realistiske å anta i oversiktlig fremtid, kan man diskutere hvorvidt det er mest humannt å velge en behandlingsstrategi som ikke maksimerer helseutbytte. Utfra plikten til helsepersonell og andre til å hjelpe den som trenger det, er det på den annen side svært vanskelig ikke å bruke disse legemidlene på dem som allerede er smittet, og uten HAART etter all sannsynlighet vil dø av AIDS. Det kan rent etisk virke nærmest uhørt å holde bevisst tilbake på ressurser som det allerede nå er et voldsomt behov for. Man kan også hevde at mangelen på evidensbasert litteratur ikke gjør det riktig å velge bort bruken av HAART. Det er for eksempel mulig at behandlingen vil få større positive ringvirkninger og konsekvenser enn man har kunnet anta på forhånd, når den blir så omfattende som det legges opp til og erfaringen øker i gjennomføringen av prosjektene. Kanskje kan man hevde at de strenge kriteriene som stilles til evidensbasert litteratur i en database som Cochrane gjør denne lite egnet til å gi kliniske retningslinjer i en akutt helsetragedie som WHO og UNAIDS forsøker å møte i deres ”3 by 5 ”-initiativ.

Den litteraturen jeg fant til oppgaven kan tas til inntekt for å prioritere forebyggende tiltak fremfor HAART i SSA, utfra de artiklene som prøver direkte å sammenligne disse. Likevel er som sagt mangelen på kunnskapsbasert litteratur som skal ligge bak et slikt valg, enda større og muligens mer overbevisende. Dersom man mangler tilstrekkelig litteratur for endelig å avgjøre hva som skal brukes av HIV/AIDS-tiltak i SSA, er det gode moralske argumenter for programmer som inkluderer den best tilgjengelige behandlingen, HAART. Selv om verdenssamfunnet må kunne sies å ha begrensede midler til rådighet, synes det ikke riktig i HIV/AIDS-kampen å velge en type løsning på bekostning av en annen. Det har blitt hevdet i litteratur til oppgaven at det beste alternativet generelt er HIV/AIDS-programmer som er

fundert på både HAART og forebyggende tiltak. Det finnes mange argumenter for dette på medisinsk, etisk og til og med økonomisk grunnlag. Programmer som slik inkluderer HAART som en vesentlig komponent, vil sannsynligvis være godt tjent med utstrakt bruk av VCT for initielt å ha serostatus som utgangspunkt for tilbud og behandling, og sikre pasienter helseopplysning i forhold til HIV/AIDS.

I forhold til metodebruken i oppgaven kan det påpekes en rekke begrensninger både i strategi og kriterier for datasøk. Når det gjelder søkestrategi kunne flere baser blitt brukt. Artiklene var for en stor del hentet fra medline. For eksempel viste Cochrane-basen seg å være relativt lite brukbar, utenom til å påvise en mangel på systematisk oversiktslitteratur i forhold til oppgavens sentrale temaer.

Det ble søkt etter oversiktsartikler (reviews), og dermed er det sannsynlig at andre, mulig mer oppdaterte artikler kan ha blitt ekskludert. Det var ment å identifisere et begrenset antall sentrale artikler utfra nøkkelord i oppgaven, likevel er det ikke sikkert at søkeordene fanget opp en tilstrekkelig mengde litteratur. Gjennomgangen av relatert materiale og litteraturlister på artikler som ble plukket ut, ønsket å sikre en bred tilnærming på den antatt mest relevante litteraturen. Man kan her stille seg kritisk til at artikler ble ekskludert på titler eller abstract. Dette ble gjort hvis det åpenbart syntes tilstrekkelig for å gjøre en vurdering, og dermed ble det mulig å gå gjennom en stor mengde litteratur. Likevel utgjør det en feilkilde. Bruken av "limits" til oversiktsartikler (reviews) på engelsk innenfor angitt tidsrom, vil åpenbart begrense noe den litteraturen man finner.

Søkekriteriene ble utviklet for på en fornuftig måte å systematisere artikler i forhold til hvor relevante de var, og sikre en etterrettelighet i utvalget, uten å utelukke sentral litteratur. Det er likevel mulig at de også har bidratt til å begrense litteratur-utvalget i for stor grad. Når det gjaldt skillelinjene mellom artikler som delvis oppfylte søkekriteriene og artikler som ble brukt som bakgrunnslitteratur, var de ikke alltid klare. Likevel er alle aktuelle artikler for denne problemstillingen brukt i oppgaven. Når det gjelder artikler som ble funnet å oppfylle alle kriteriene, var disse relativt enkle å identifisere.

Til slutt er den økonomiske analysen av HIV/AIDS-intervensjoner som har blitt lagt til grunn i oppgaven kostnadseffektivitet. Litteratur som både vurderte kostnad- og effektivitetsaspektet ble antatt å være verdifull for å belyse det omtalte "3 by 5"-initiativet, hvor det er et behov for å satse på intervensjoner som gir best utbytte for pengene. Dette er bare en av mange mulige økonomiske modeller, og den forutsetter pålitelig, kvantifisert og standardisert informasjon. Dette finnes som sagt i begrenset grad fra undersøkelser foretatt i

SSA. Dessuten har det blitt problematisert at denne typen analyser ikke evner å inkludere viktige forhold som sosiale og økonomiske eksternaliteter. Mer data kunne muligens innhentes ved bruk av en annen type analyse, og en annen type drøfting kunne da ha blitt foretatt.

Litteraturhenvisninger

1. Frøland S. S. 20 år med AIDS i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3178.
2. Frøland S. S. Antiretroviral behandling av HIV – infeksjon anno 2001. Tidsskriftet Nor Lægeforen 2001; 121: 3363.
3. UNAIDS (2004): Report on the global AIDS epidemic
4. WHO 2004 : The World Health Report 2004
5. WHO 2002 : Scaling up antiretroviral therapy in resource – limited settings: guidelines for a public health approach.
6. Harries A. D., Nyangulu D. S., Hargreaves N.J., Kaluwa O., Salaniponi F.M.. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. Lancet 2001; 358: 410-414.
7. Stevens W., Kaye S., Corrah T. Antiretroviral therapy in Africa. BMJ 2004; 328: 280-282.
8. McCoy D., Chopra M., Loewenson R., Aitken J.M., Ngulube T., Muula A., Ray S., Kureyi T., Ijumba P., Rowson M. Expanding Access to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa: Avoiding the Pitfalls and Dangers, Capitalizing on the Opportunities.
9. Kober K., van Damme W. Scaling up access to antiretroviral treatment i southern Africa: who will do the job? Lancet 2004; 364: 103-107.
10. Eskesen A.N. Antiretroviral behandling av HIV - infeksjon i fattige land. Tidsskr Nor lægeforen 2003; 123: 3255-7
11. Walker D. Cost and cost-effectiveness guidelines: which ones to use? Health policy and planning; 16(1): 113-121.
12. Creese A., Floyd K., Alban A., Guinness L. Cost-effectiveness of HIV/AIDS interventions in Africa: a systematic review of the evidence. Lancet 2002; 359: 1635-42
13. Marseille E., Hofmann P. B., Kahn J.G. HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa. Lancet 2002; 359: 1851-56
14. Jha P., Nagelkerke N. J. D., Ngugi E. N., Prasada Rao J. V. R., Willbond B., Moses S., Plummer F. A. Reducing HIV Transmission in Developing Countries. Science, vol 292, Issue 5515, 224-225, 13 April 2001.
15. Lien L. Er legemidler mot HIV redningen for fattige land?. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1714-6
16. Velasco – Hernandez J. X., Gershengorn H. B., Blower S. M. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? The Lancet Infectious Diseases 2002; vol 2, issue 8, 487 – 493.

17. Piot P., Zewdie D., Turmen T. Correspondence: HIV/AIDS prevention and treatment. *Lancet* 2002; 360: 86 - 7.
18. Goemaere E., Ford N., Benatar S. R. Correspondence: HIV/AIDS prevention and treatment. *Lancet* 2002; 360: 86 – 7.
19. Gonsalves G. Correspondence: HIV/AIDS prevention and treatment. *Lancet* 2002; 360: 87.
20. Wilson D. Correspondence: HIV/AIDS prevention and treatment. *Lancet* 2002; 360: 88 – 89.
21. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV - infected patients. *JAC* 2004; 53, 558-561
22. Laurence J. Cost-effectiveness of HIV Therapies in Different Economic Worlds. *AIDS Read* 11 (5):236-237, 2001.
23. Colebunders R., Florence E., Lynen L., Bouckennooghe A. Highly active antiretroviral treatment in countries with very limited resources: do we have cheaper alternatives?
24. Rutherford G.W., Sangani P.R., Kennedy G.E. Three- or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: cd002037. DOI: 10.1002/14651858.CD002037.
25. Wood E., Braitstein P., Montaner J. S. G., Schechter M.T., Tyndall M.W., o'Shaughnessy M.V., Hogg R.S. Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2000; 355: 2095-100
26. Eshleman S. H., Jackson J. B. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev.* 2002 Apr – Jun; 4(2): 59 – 63.
27. Thorne C., Newell M. L. Prevention of mother – to – child transmission of HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Jun; 17(3): 247 - 52.
28. Marseille E., Kahn J. G., Mmiro F., Guay L., Musoke P., Fowler M. G., Jackson J. B. Cost effectiveness of single-dose nevirapine regimen for mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354; 803-809.
29. Sweat M. D., O'Reilly K. R., Schmid G. P., Denison J., de Zoysa I. Cost-effectiveness of nevirapine to prevent mother-to-child HIV transmission in eight African countries. *AIDS* 2004, 18: 1661 – 1671.
30. Newell M.L., Dabis F., Tolley K., Whynes D. Cost-effectiveness and cost-benefit in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in developing countries. *AIDS* 1998, 12: 1571-1580

31. Scotland G.S., van Teijlingen E.R., van der Pol M., Cairns W., Smith S. A review of studies assessing the costs and consequences of interventions to reduce mother-to-child HIV transmission in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2003, 17: 1045-1052.
32. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD000102. DOI: 10.1002/14651858.CD000102.
33. Walker D. Cost and cost-effectiveness of HIV/AIDS prevention strategies in developing countries: is there an evidence base? *Health policy and planning* 2003; 18(1): 4-17
34. Kumaranayake L., Watts C. Economic costs of HIV/AIDS prevention activities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2000, 14 (suppl 3): s239-s252.
35. Merson M. H., Dayton J. M., O'Reilly K. Effectiveness of HIV prevention interventions in developing countries. *AIDS* 2000, 14 (suppl 2): s68-s84
36. Sweat M., Gregorich S., Sangiwa G., Furlonge C., Balmer D., Kamenga C., Grinstead O., Coates T. Cost-effectiveness of voluntary HIV-1 counselling and testing in reducing sexual transmission of HIV-1 in Kenya and Tanzania. *Lancet* 2000; 356; 113-21.
37. de Cock K. M., Mbori-Ngacha D., Marum E. Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in africa in the 21st century. *Lancet* 2002; 360: 67-72.
38. Greet Peersman, Stephen Flores, Aaron Zee, Agatha Eke. Interventions for preventing HIV infection in young people in developing countries. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003649. DOI: 10.1002/14651858.CD003649.)
39. Myer L., Morroni C., Mathews C., Tholandi M. Structural and community – level interventions for increasing condom use to prevent HIV and other sexually transmitted infections.. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: cd003363. DOI: 10.1002/14651858.CD003363.
40. Sweat, M. Counseling and testing for preventing HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No.: CD001224. DOI: 10.1002/14651858.CD001224.
41. Vidanapathirana J., Abramson M. J., Fairley C., Forbes A. Mass media interventions for promoting HIV testing. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004775. DOI: 10.1002/14651858.CD004775.
42. Laurence J. HIV prevention and treatment in Africa. *Aids patient care stds*; aug 2000, 14(8) 399-400.

43. Laurence J. Prevention vs. treatment and the future of HIV medical care. *Aids patient care stds*; aug 2002, 16(8) 353-4.3
44. Marseille E., Dandona L., Saba J., McConnel C., Rollins B., Gaist P., Lundberg M., Over M., Bertozzi S., Kahn J. G. Assessing the efficiency of HIV prevention around the world: methods of the PANCEA project. *Health Serv Res*. 2004 Dec; 39(6 Pt 2): 1993-2012.
45. Holtgrave D.R., Qualls N. L., Graham J. D. Economic evaluation of HIV prevention programs. *Annu Rev Public Health*. 1996; 17: 467-88.